



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Abordaje Terapéutico en la Porfiria Aguda
Intermitente**

**Therapeutic management in the acute
intermittent porphyria**

Alumno:

Palacios Luján Magalí

lujanmagali.palacios@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Tomassi Lucía

tomassi.lucia@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Abordaje terapéutico en la porfiria aguda intermitente, una revisión sistemática.

Therapeutic management in the acute intermittent porphyria, a systematic review.

Autores: Palacios L, Tomassi L.

Resumen

Introducción: Las Porfirias son desórdenes metabólicos de la biosíntesis del hemo. Existen ocho variedades de esta enfermedad que clínicamente pueden diferenciarse en porfirias agudas y no agudas. La Porfiria Aguda Intermitente es caracterizada por la deficiencia hepática de hidroximetilbilano sintasa. La característica clínica dominante en esta forma de presentación es el ataque neurovisceral agudo asociado con una alta producción de precursores de porfirina potencialmente neurotóxicos. Esta forma aguda presenta un gran desafío diagnóstico y exige un conocimiento completo por parte del médico para descubrirla a tiempo. Las secuelas que deja una crisis porfírica diagnosticada con retraso, son lamentables y en algunos casos fatales para quien la padece y para sus familiares. Este proyecto se enfocará en investigar la evidencia disponible sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de primera línea que se utiliza en la actualidad en las crisis severas-moderadas de Porfiria Aguda Intermitente **Material y métodos:** Se realizó una revisión de la literatura a través de las bases de datos de Pubmed y google scholar. La búsqueda de la evidencia fue en base a los términos meSH. Se leyeron los títulos y los abstracts, luego en los necesarios el full text. Fueron elegidos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión **Resultados:** 4 fueron los artículos utilizados en la revisión, estos mismos, cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión. Se analizaron 3 estudios retrospectivos y el único ensayo clínico disponible en la actualidad. Se obtuvieron variables clínicas, bioquímicas y analíticas. El ensayo clínico no proporcionó resultados convincentes a favor o en contra del beneficio clínico del uso de hem arginato, sin embargo los estudios retrospectivos y la experiencia clínica demostraron un beneficio favorable en la mayoría de los casos. **Conclusión:** Se recomienda el uso de hematina en crisis severas-moderadas basados en la experiencia clínica. En la actualidad están en proceso de desarrollo otros estudios para determinar la efectividad basada en la evidencia.

Palabras Clave: Porphyrias; Porphyria Acute Intermittent; Hemin treatment; therapy; Hemin arginate

Abstract

Background: Porfyrrias are metabolic disorders in the biosynthesis of the heme molecule.

There are 8 different types of this disease, each of them can be clinically differentiable between acute and non-acute porphyria.

Acute intermittent porphyria (AIP) is characterized by the hepatic hydroxymethylbilane synthase deficiency. The dominant main clinic character is the acute neurovisceral attack associated with high production of potentially neurotoxic porphyrin precursors.

This acute form of presentation is a big challenge in the diagnosis and requires full knowledge by practitioners in time to solve it. The damages left by late diagnosed of a porphyric crisis are unfortunate and even fatal. The objective of this study is to investigate the available evidence on the efficacy of first-line pharmacological treatment that is currently used to treat severe and moderate attacks of AIP.

Material and methods: A review of the literature was carried out through the pubmed and google scholar databases and the search for evidence was based on mesh terms. Titles and abstracts were read as full article text when necessary. The selected articles met the inclusion and exclusion criteria.

Results: The articles that have been chosen meet the inclusion and exclusion criteria results: 4 articles were used in the review, they met the inclusion and exclusion criteria. 3 retrospective studies have been analyzed and only one clinical trial that is currently available. Clinical, biochemical and analytical variables were obtained. The clinical trial did not provide strong evidence for or against the use of heme arginate, however, retrospective studies and clinical experience demonstrated a favorable benefit in most of the cases. **Conclusion:** The use of hematin is recommended in severe-moderate crises based on clinical experience, further studies are needed to determine evidence - based effectiveness. As of today, there are other studies in progress in order to determine its effectivity based on evidence.

Keywords: Porphyrias; Porphyria Acute Intermittent; Hemin treatment; therapy; Hemin arginate

INTRODUCCIÓN

La Porfiria Aguda Intermitente se debe a una deficiencia parcial de la tercera enzima de síntesis del hemo, Porfobilinógeno Desaminasa o Hidroximetilbilano Sintasa(1)(Tabla n 1). Las personas con esta forma de Porfiria presentan ataques agudos repentinos que generalmente son precipitados por factores desencadenantes: infecciones virales, dieta hipocalórica, alcohol, drogas, estrés, hormonas esteroides o sus metabolitos.(2)

Las principales manifestaciones de este trastorno son los ataques neurológicos agudos potencialmente mortales, asociados a una alta producción de precursores de porfirina neurotóxicos (PBG y ALA), que suelen ocurrir después de la pubertad. (3)

Los ataques agudos se pueden complicar con una neuropatía motora axonal y paresia. Los pacientes con ataques recurrentes pueden desarrollar dolor neuropático crónico(4). La parálisis y muerte pueden sobrevenir rápidamente debido al extensivo daño del sistema nervioso.(5)

El estándar actual de atención para los ataques agudos se basa en la administración intravenosa de hemo (Normosang® hem arginato en Europa y Sudáfrica y Panhematin® hemin en EE. UU.) que repone la reserva de hemo de los hepatocitos y regula a la ALAS1, así disminuyendo la producción de precursores de porfirina y mejorando la condición clínica (6). Este fármaco fue propuesto por Bonkowsky en 1971(7) así convirtiéndose en el tratamiento de elección para los ataques severos-prolongados(8).

Si bien existe un consenso de que la hemina es un tratamiento eficaz para los ataques agudos, se están realizando ensayos controlados que tienen como objetivo proporcionar mejores pruebas de su eficacia, para tratar y prevenir los ataques.(9)

El efecto de la hematina a veces es drástico pero de corta duración. Por lo tanto, debe administrarse durante al menos 3 días. Hay que tener en cuenta que para obtener buenos resultados de las infusiones, la terapia debe ser

iniciada de inmediato cuando se identifica el curso de una crisis aguda(10). Existe la presencia de efectos adversos, como flebitis, tromboflebitis, coagulopatía o hemólisis. El hecho de que no esté disponible en todos los países, limitan su uso a largo plazo.(11)

Las recomendaciones de este tratamiento se basan en la experiencia clínica de los autores y su revisión de la literatura ya que las porfirias agudas son raras y la mayor parte de la evidencia consiste en revisiones y series de casos(12)

El presente trabajo intentará revisar la evidencia disponible sobre la eficacia del uso de hemáticos con el fin de poder determinar si es el mejor abordaje terapéutico utilizado hoy en día en pacientes con Porfiria Aguda Intermitente evaluando la relación riesgo/beneficio y así mejorando la decisión a la hora de elegir tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se optó por llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre el manejo terapéutico farmacológico utilizado en la porfiria aguda intermitente. Los motores de búsqueda utilizados para el trabajo de investigación fueron las siguientes bases de datos: Pubmed, Google académico y Cochrane.

La investigación incluyó artículos científicos donde la población de estudio eran pacientes con Porfiria Aguda Intermitente tratados con hematina durante sus crisis. Se excluyeron los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión y los irrelevantes por abstract.

La metodología se basó en primer lugar en la búsqueda de los siguientes términos meSH: "Porphyrrias/hemin" se utilizó el booleano AND, con el objetivo de que las palabras que anteceden y siguen al operador puedan encontrarse en el resultado de la búsqueda, es decir, para que los resultados contengan las palabras "Porphyrrias" y "Hemin". Con este operador se arrojaron 136 artículos y luego de aplicar los filtros de búsqueda se obtuvieron los siguientes resultados: SR:0 R:26 M:0 RCT:0 CT:0. Sin utilizar filtros de años se

abarcaron artículos de 1963 - 2021.

También se utilizó el booleano OR para que en el resultado de la búsqueda arroje por lo menos una de las palabras "Porphyrías" o "hemin". Con este operador se obtuvieron 13,347 resultados, luego de aplicar los filtros de búsqueda se obtuvieron estos resultados: SR:8 R:1,118 M:5 RCT:22 CT:89. No se utilizaron filtros por año así que se abarcaron artículos de 1945- 2021.

Se utilizaron los "artículos similares" de los resultados de las búsquedas. Fueron descartados los artículos que no eran relevantes después de haber leído el abstract. En este segundo tiempo de búsqueda fueron seleccionados 28 artículos para realizar la revisión de los cuales sólo 4 fueron elegidos definitivamente tras una meticulosa lectura y análisis de los mismos. (Tabla n 2)

También se recurrió a otras fuentes como Google Académico donde la búsqueda se realizó con los siguientes términos:

- Treatment of Acute Intermittent Porphyria
- Acute intermittent porphyria and hematin
- FDA Panhematin porphyria
- Side effects panhematin

Criterios de Inclusión

Las publicaciones que se incluyen son:

- Artículos sobre pacientes diagnosticados con Porfiria Aguda Intermitente
- Artículos sobre otras porfirias agudas
- Artículos sobre hematina
- Estudio sin filtro de sexo
- Estudios sin filtro de tiempo
- Estudios en inglés o en español
- Artículos dirigidos a población adulta

Criterios de Exclusión

Las publicaciones que se excluirán son:

- Artículos dirigidos a población pediátrica
- Estudios dirigidos a Porfirias no agudas
- Estudios en alemán o francés
- Artículos con acceso denegado

Se consideraron las siguientes variables:

Edad: tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. (años)

Sexo: femenino o masculino

Complicaciones vasculares post administración: Variable cualitativa polinómica: flebitis, tromboflebitis y trastornos de la coagulación

Reversión del dolor abdominal/no abdominal post administración: Variable cualitativa dicotómica los indicadores serán SI/NO

Tiempo de hospitalización requerido para la administración intravenosa de hematina: variable cuantitativa su indicador se medirá en días.

Descenso en la excreción urinaria de PBG: variable cuantitativa se medirá en micromoles (µM)

El trabajo final de carrera se realizó en contexto universitario en la universidad abierta interamericana de la carrera de medicina y ciencias de la salud en el año del 2021.

RESULTADOS

Para realizar la presente revisión sistemática fueron seleccionados tres artículos retrospectivos que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión y las variables descritas en la metodología. También se incluyó el único ensayo clínico que hay hasta la actualidad.

Es importante aclarar que existe otro ensayo clínico en proceso cuya última actualización data del 28 de julio de este año: "Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria", identificación NCT02180412.

Los resultados de cada estudio se detallaron en la tabla (Tabla n 3)

Se expusieron los resultados de ambos tipos de estudio por separado:

Ensayo clínico

Estudio doble ciego que comparó placebo y hematina. Se llevó a cabo en 12 pacientes con porfiria aguda intermitente, durante sus crisis. Se estudiaron 20 crisis agudas. Se incluyeron 9 personas del sexo femenino y 3 personas del sexo masculino. En un promedio de edad de 31,4 años. En su mayoría mujeres de los 16 a 44 años.

Todos los pacientes incluidos en este ensayo clínico tuvieron crisis de porfiria aguda intermitente que requirieron de hospitalización.

En total fueron nueve los pacientes que recibieron placebo y hematina en dos ataques distintos. Los últimos 3 que tuvieron una sola crisis, dos fueron tratados con hemina y uno con placebo.

Se midieron escalas de dolor e indicadores bioquímicos antes y después de la administración de placebo y hem arginato. (13) (Tabla n 3)

No se encontró evidencia a favor o en contra del beneficio clínico de las infusiones.

Estudios retrospectivos

1986 Mustajoki: Se estudiaron 9 ataques agudos de 4 pacientes con AIP. Los síntomas tales como el dolor abdominal y no abdominal se resolvieron inmediatamente después de las infusiones con hematina luego de una estadía hospitalaria de cuatro días. Se hicieron mediciones de PBG antes de la administración del fármaco la cual dió un valor de 278 um/24h. y luego del tratamiento 54 um/24h. En uno de estos casos hubo presencia de tromboflebitis moderada. (14)

1993 Mustajoki: Se estudiaron 51 ataques en 24 pacientes. 22 con AIP y 2 con porfiria variegata.

21 pacientes del sexo femenino y 3 del sexo masculino. La edad promedio de la población de

estudio fue 37.5 en su mayoría mujeres entre 21 a 67 años de edad. 12 pacientes sufrieron por lo menos una crisis y otros 12 de 2 a 9 ataques. Luego de la primera infusión de hem arginato el dolor se redujo en un promedio de $2,5 \pm 0,97$ días; en dos ataques, el dolor continuó durante 6 días, mientras que en los demás cesó en 4 días o menos. El tiempo de hospitalización en 46 ataques, es decir, el 90% fue en promedio de 7 días. Los pacientes que durante sus crisis presentaron paresias la estadía se prolongó. Antes del tratamiento con hem arginato los valores promedio de PBG fueron 490 (310-726)umol/24 h post administración de 75.4 (11-121)umol/24h. Durante el tratamiento de los 51 ataques, se produjo un caso de tromboflebitis moderada. No se observaron complicaciones hemorrágicas.(10)

2006 Anderson:

Se estudiaron 130 pacientes con diagnóstico de PAI. 93 personas del sexo femenino y 37 del sexo masculino. El promedio total del rango etario del estudio fue de 40.3 ± 12.3 . El 69% de las personas estudiadas presentaron ataques agudos. No fueron registrados los valores de PBG (durante o antes del estudio). No se detallaron los días de internación de los pacientes. En cuanto a los efectos adversos, los serios, fueron 26 (20%), y los leves en 57 (44%) estos se registraron sin respetar la causa de los mismos. La naturaleza de la mayoría de los efectos adversos reportados también son signos y síntomas de las crisis agudas de AIP y el 75% de los casos no fueron relacionados con la hematina. Cuatro efectos adversos serios se señalaron como probablemente o posiblemente relacionados con tratamiento: "reacción en el lugar de la inyección" (grave, probablemente relacionada), "Flebitis" (grave, probablemente relacionada) y "pirexia, bacteriemia" (moderada, posiblemente relacionada). (15) (Tabla n 4)

Estudios en progreso

"Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria", identificación NCT02180412. Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo sobre la

eficacia y seguridad de Panhematin TM en el tratamiento de los ataques agudos de porfiria. Este estudio inició en 2014 sigue en proceso de estudio hasta la actualidad. En este momento el ensayo se encuentra en fase II. (16)

DISCUSIÓN

¿Qué tan buena es la evidencia de que hem arginato sea eficaz?(17) repasamos a Herrick en the lancet en 1989:

La naturaleza del ataque agudo de porfiria es impredecible, lo que significa que el beneficio de cualquier tratamiento es difícil de evaluar, ya que la remisión espontánea puede ocurrir en cualquier momento. De hecho la condición clínica de los pacientes en 10 ataques tratados con placebo mejoró y la reducción de la excreción de precursores de porfirina se presentó en 8 de estos pacientes (18)

También el mismo autor explica que la falta de la significación estadística puede explicarse por el pequeño número de pacientes con dos ataques disponibles para la investigación dada la rareza del trastorno.(13)

En lo que respecta a la bibliografía en otras series de casos el autor del estudio, Pierach, informó un beneficio clínico tras el 91% de las transfusiones de hematina administradas a 104 pacientes porfíricos(19), mientras que el investigador, McColl, en otro estudio notó una mejora en solo 50% de sus pacientes.(20)

El presente artículo no está dirigido en desestimar el uso de hematinicos durante las crisis porfíricas, si no, en demostrar que las infusiones de este fármaco han tenido muy buenos resultados en la experiencia clínica y que al ser una enfermedad poco frecuente los investigadores cuentan con limitaciones a la hora de realizar ensayos clínicos que respalden su efectividad. De hecho en la literatura existen muchas series de casos y un solo ensayo clínico.

Sin duda, algunos pacientes gravemente enfermos pueden tener una recuperación espectacular después de dicho tratamiento (21), pero no siempre previene un desenlace fatal(22)

Es importante remarcar el costo que representa dicho tratamiento para economías emergentes dificultando el acceso a todos los pacientes. Se estima que el precio en USD del tratamiento con hematina en USA es de \$106,469 por año, representando el 79% del costo total de cuidado.(23)

No hay evidencia que la hematina sea insegura a la hora de ser administrada, de hecho el único efecto adverso serio a tener en cuenta es la flebitis y sólo se da en el 3,1% de los casos.(15)

A la fecha el único tratamiento curativo establecido para AIP es el trasplante de hígado ortotópico. En un informe del Registro de Trasplantes del Reino Unido, basado en 10 pacientes que recibieron trasplantes debido a la porfiria aguda, la tasa de supervivencia fue del 80%(6)

Al analizar los resultados expuestos con anterioridad se concluyó que existe una necesidad urgente de terapias menos invasivas que modifiquen la enfermedad para los pacientes que sufren ataques de porfiria recurrentes o que muestran una sobre-excreción permanente de precursores de porfirinas. Del punto de vista económico se necesita el desarrollo de un sistema que reduzca el número de hospitalizaciones y una terapia más eficaz que permita al paciente retomar una vida más productiva.

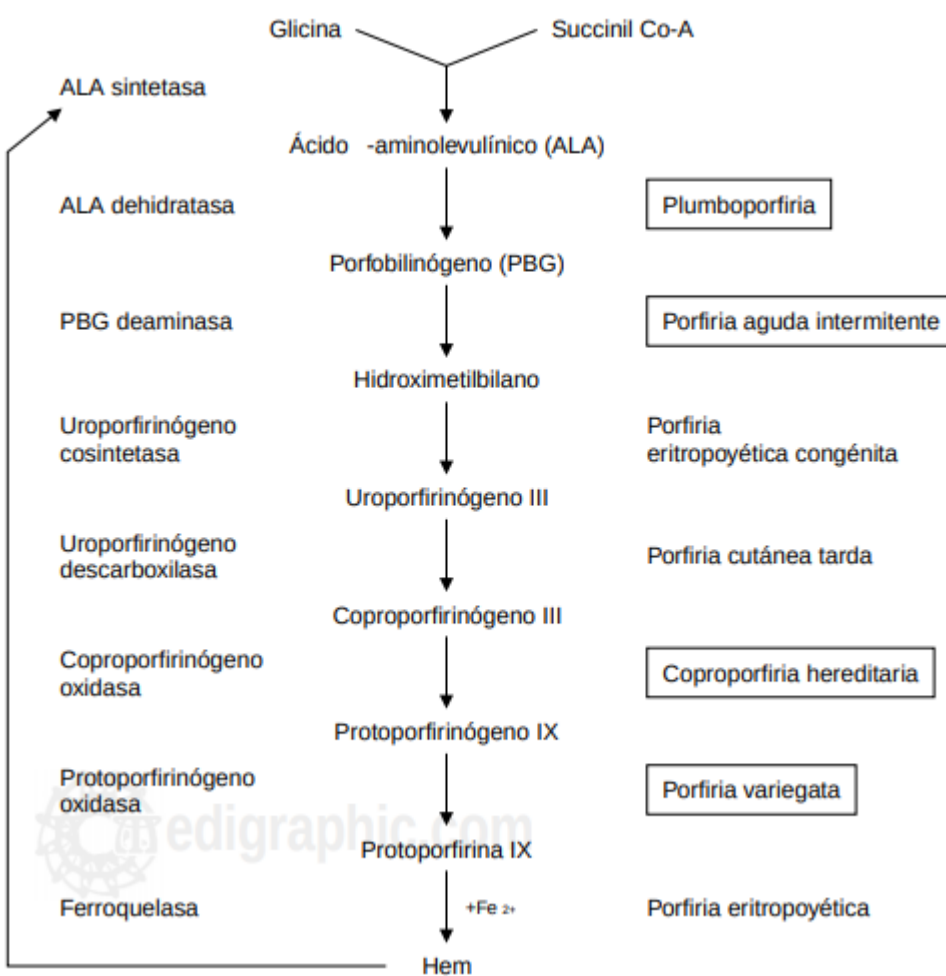
Además es necesario un sostén de mantenimiento crónico de los pacientes para reducir las probabilidades de ataques agudos. Se debe fortalecer el tratamiento de mantenimiento con dietas hiperhidrocarbonadas, ácido fólico y complejo B.

Es importante visibilizar las nuevas terapias génicas en desarrollo ya que representan un faro para aquellas personas que conviven con esta enfermedad poco frecuente siendo muchas veces el curso de la crisis doloroso y fatal.

No se debería concluir el proyecto sin mencionar la labor diaria de los médicos tratantes de esta enfermedad que al ser poco frecuente y de comportamiento, a veces, impredecible que presenta un gran desafío.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.



(Tabla n 1). Ciclo metabólico de las enzimas del hem. Las enzimas involucradas en la síntesis del hem se observan del lado izquierdo y el tipo de porfiria asociado con la deficiencia de cada enzima a la derecha. Las enmarcadas corresponden a las porfirias agudas.(24)

n°	Autor	Título	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes estudiados	Número de crisis estudiadas
1	A.L HERRICK K.E.L MC COLL M.R MOORE A.GOLDBERG	CONTROLLED TRIAL OF HAEM ARGINATE IN ACUTE HEPATIC PORPHYRIA	1989	ENSAYO CLÍNICO	12	20
2	PERTTI MUSTAJOKI RAIMO TENHUNEN	Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias	1986	Retrospectivo	4	9
3	Pertti Mustajoki, MD, Yves Nordmann, MD	Early Administration of Heme Arginate for Acute Porphyric Attacks	1993	Retrospectivo	24	51
4	Karl E. Anderson, MD,a,b Stephen Collins, MD, PhDc	Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyria: Clinical Practice Implications	2006	Retrospectivo	130	-

(Tabla n2). Estudios utilizados para la revisión.

Nro	Autor	Número de pacientes estudiados	Edad	Sexo (F/M)	Niveles PBG pre/post administración	Estadía hospitalaria	Dolor
1	A.L HERRICK K.E.L MC COLL M.R MOORE A.GOLDBERG	12	31,4	9/3	382um/24 / 332um/24	11 días (2 - 28) en el grupo placebo y de 8 días en el de hemina ((p=0.4).	El valor medio de la escala de dolor fue 59 (rango 0-220) con placebo y 52 (4-139) con haem arginate (p=0'25).
2	PERTTI MUSTAJOKI RAIMO TENHUNEN	4	-	-	278 um/24h. y luego del tratamiento 54 um/24h.	4 días	Revirtió en todos los pacientes post administración
3	Pertti Mustajoki, MD, Yves Nordmann, MD	24	37,5	21/3	490 (310-726)umol/24 h post administración de 75.4 (11-121)umol/24h.	7 días	Revirtió con el paso de los días
4	Karl E. Anderson, MD,a,b Stephen Collins, MD, PhDc	130	40,3	93/37	-	-	Revirtió en el 73% de los pacientes

(Tabla n 3) Resultados de cada estudio y las variables medidas.

% de efectos adversos

Signos y síntomas	Total	Posiblemente relacionados con el tratamiento
Cefalea	18 (9,2%)	5 (2,6%)
Náuseas	15 (7,7%)	8 (4,1%)
Flebitis/dolor en sitio de aplicación	7 (3,6%)	6 (3,1%)
Vómitos	7 (3,6%)	4 (2,1%)

(Tabla n 4) Porcentaje e incidencia de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):862–72.
2. Cappellini MD, Brancaleoni V, Graziadei G, Tavazzi D, Di Pierro E. Porphyrias at a glance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2010 Oct;5 Suppl 1:S73-80.
3. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4496–504.
4. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66(4):1314–22.
5. Bosch EP, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, Thorson M. Effect of hematin in porphyric neuropathy. *Neurology*. 1977 Nov;27(11):1053–6.
6. Fontanellas A, Ávila MA, Berraondo P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med*. 2016 02;18:e17.
7. Bonkovsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Nov;68(11):2725–9.
8. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2017;176(4):527–38.
9. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):219–27.
10. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med*. 1993 Sep 13;153(17):2004–8.
11. Sasaki H. A new approach for the treatment of acute porphyria. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1999 Apr;38(4):307–8.
12. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 15;142(6):439–50.
13. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet Lond Engl*. 1989 Jun 10;1(8650):1295–7.
14. Mustajoki P, Tenhunen R, Tokola O, Gothoni G. Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986 Aug 30;293(6546):538–9.
15. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med*. 2006 Sep;119(9):801.e19-24.
16. The University of Texas Medical Branch, Galveston. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial on the Efficacy and Safety of Panhematin™ in the Treatment of Acute Attacks of Porphyria [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180412); 2021 Jul [cited 2021 Sep 6]. Report No.: NCT02180412. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180412>
17. Elder GH, Hift RJ. Treatment of acute porphyria. *Hosp Med Lond Engl*. 2001 Jul;62(7):422–5.
18. Pierach CA. Haem and porphyria attacks. *Lancet Lond Engl*. 1989 Jul 22;2(8656):213–4.
19. Pierach CA. Hematin therapy for the porphyric attack. *Semin Liver Dis*. 1982 May;2(2):125–31.
20. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *Q J Med*. 1981;50(198):161–74.
21. Brezis M, Ghanem J, Weiler-Ravell D, Epstein O, Morris D. Hematin and Propranolol in Acute Intermittent Porphyria. *Eur Neurol*. 1979;18(5):289–94.
22. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP. Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine (Baltimore)*. 1979 May;58(3):252–69.
23. Massachi S, Epstein J, Hurd J, Bonkovsky HL. Cost savings with hemin versus givosiran for the treatment of patients with acute intermittent porphyria (AIP). *J Med Econ*. 2020 Oct 12;0(0):1–9.
24. Santoyo SM. Porfirias agudas. :9.